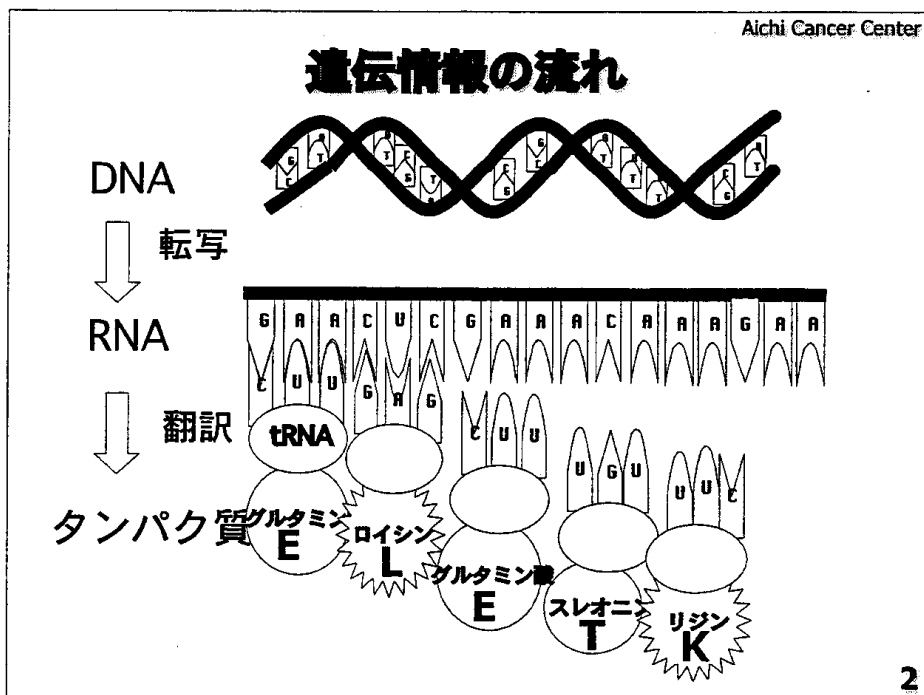


第3回 ゲフィチニブ検討会 2005.3.17

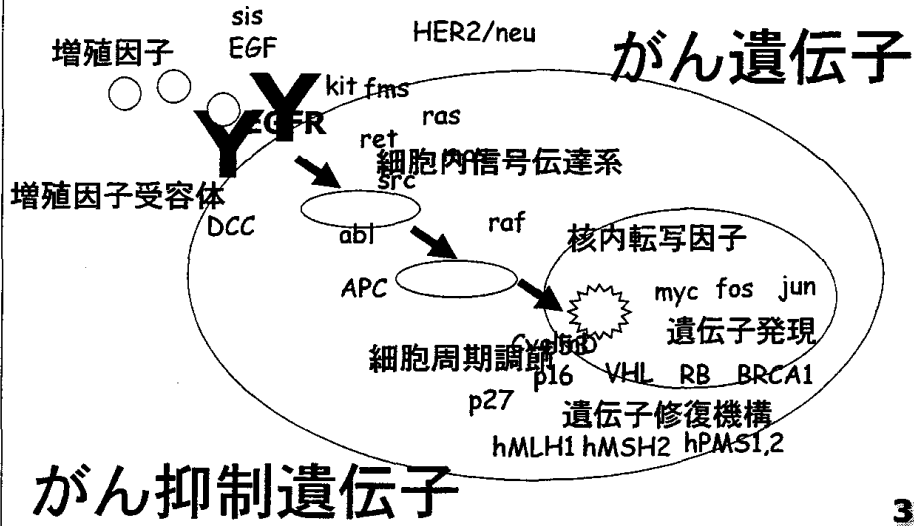
EGFR遺伝子変異とゲフィチニブの有効性

光高敬哉

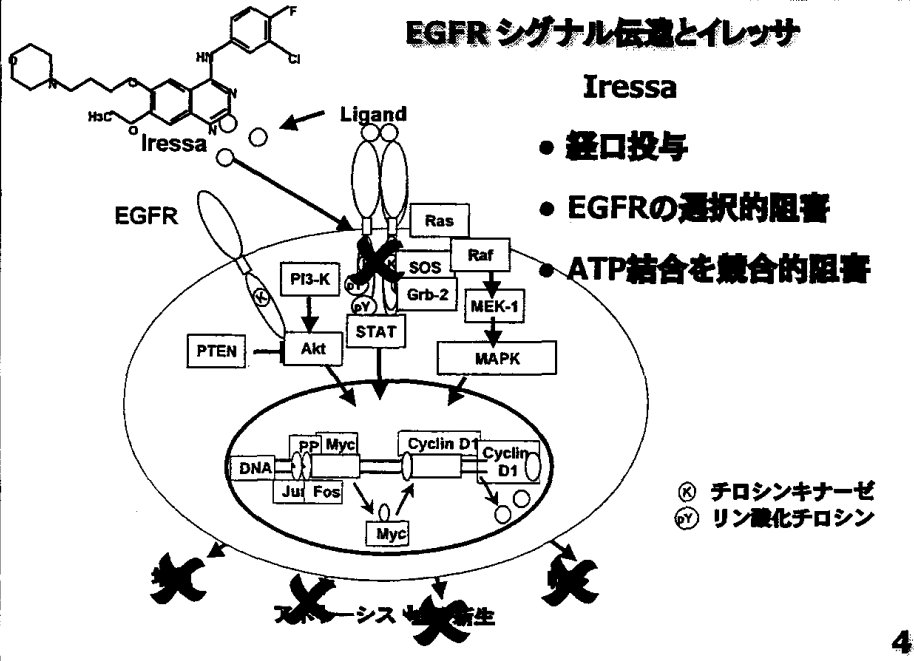
愛知県がんセンター胸部外科



### 細胞内の増殖信号の流れと がん遺伝子、がん抑制遺伝子



### EGFR シグナル伝達とイレッサ



## Gefitinibの実効率と背景因子

- 組織型
  - 腺癌 **13%** **IDEAL2**
  - 非腺癌 **4%**
- 性
  - 女性 **19%** **IDEAL2**
  - 男性 **3%**
- 人種
  - 日本人 **28%** **IDEAL1**
  - 非日本人 **10%**
- 喫煙
  - 非喫煙者 **36%** **MSKCC**
  - 喫煙者 **8%**

2004年 春 . . .

ScienceExpress

Report

### EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy

J. Guillermo Paes,<sup>1,2\*</sup> Pao A. Jänne,<sup>1,2\*</sup> Jeffrey C. Lee,<sup>1,3\*</sup> Sean Tracy,<sup>1</sup> Heidi Greulich,<sup>1,2</sup> Stacy Gabriel,<sup>4</sup> Paula Herman,<sup>5</sup> Frederic J. Kaye,<sup>6</sup> Neal Lindeman,<sup>6</sup> Titas J. Boggon,<sup>1,2</sup> Kazuhiko Naki,<sup>1</sup> Hidefumi Sasaki,<sup>7</sup> Yoshihisa Fujii,<sup>8</sup> Michael J. Eck,<sup>1,2</sup> William R. Sellers,<sup>1,2,4</sup> Bruce E. Johnson,<sup>1,2</sup> Matthew Meyerson<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Departments of Medical Oncology and Cancer Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA 02115, USA, <sup>2</sup>Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA, <sup>3</sup>Department of Pathology and Biological Chemistry and Molecular Pharmacology, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA, <sup>4</sup>The Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA 02142, USA, <sup>5</sup>Genetics Branch, National Cancer Institute, National Naval Medical Center, Bethesda, MD 20889, USA, <sup>6</sup>Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston MA 02115, USA, <sup>7</sup>Department of Surgery 2, Nagoya City University Medical School, Nagoya 467-8601, Japan.

## EGFR遺伝子の活性化突然変異...

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

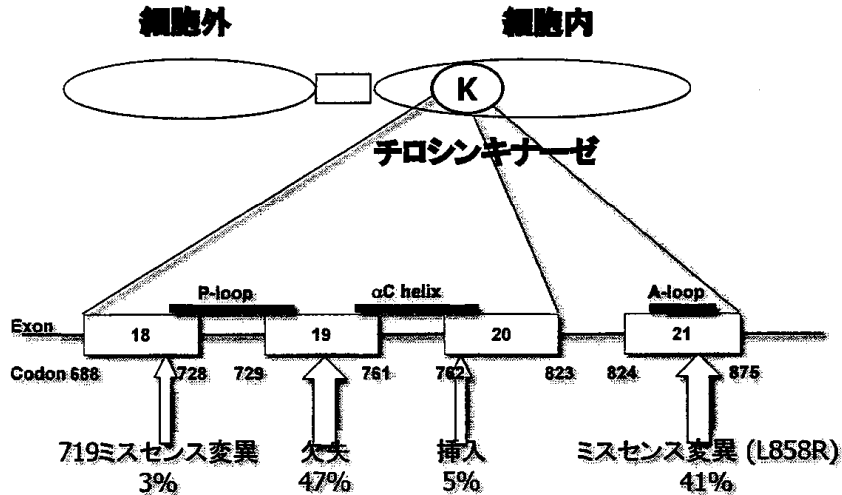
ESTABLISHED 1782 MAY 20, 2004 VOL. 316 NO. 21

Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib

Paes JG, Jänne PA, Lee JC, et al. *N Engl J Med*. 2004;350:2843-52. doi:10.1056/NEJMoa032607

Aichi Cancer Center

## 90% の突然変異はコドン746-750の欠失とコドン858の点突然変異 (302 の変異データ)



7

## 突然変異と遺伝子情報の変化

正常

GGT	GCG	TTC	GGC	ACG	GTG
バラガ	サイタ	バラガ	サイタ	アカイ	バラガ
アカイ	トマト	アオイ	トマト	ウマイ	トマト

ミスセンス変異

バラガ	サイタ	バカガ	サイタ	アカイ	バラガ
-----	-----	-----	-----	-----	-----

欠失変異

アカイ	---	---	---	ウマイ	トマト
-----	-----	-----	-----	-----	-----

挿入/重複変異

アカイ	トマト	アオイ	アオイ	トマト	ウマイ	トマト
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

黒木登志夫 がん遺伝子の発見を改変

8

## 52個の欠失変異(愛知県がんセンター症例)

Aichi Cancer Center

Kosaka et al., Cancer Res., 2004

	740	750	760	
• • • KIPVAIKELREATSPKANKEILD • • •				
Deletion				30
• • • KIPVAIK-----TSPKANKEILD • • •				25
• • • KIPVAIKE-----SPKANKEILD • • •				1
• • • KIPVAIKE-----PKANKEILD • • •				3
• • • KIPVAIKELREAT-----LD • • •				1
Deletion + point mutation				2
• • • KIPVAIKE-----PSPKANKEILD • • •				1
• • • KIPVAIKE-----QKANKEILD • • •				1
Deletion + insertion				20
• • • KIPVAIK--RPTSPKANKEILD • • •				1
• • • KIPVAIK---VASSKANKEILD • • •				1
• • • KIPVAIK-----APKANKEILD • • •				1
• • • KIPVAIKE---QSPKANKEILD • • •				3
• • • KIPVAIKE---QHPKANKEILD • • •				1
• • • KIPVAIKE---PTSPKANKEILD • • •				2
• • • KIPVAIKE-----SKANKEILD • • •				10
• • • KIPVAIKELREA-----SLD • • •				1

9

## 54の点突然変異(愛知県がんセンター症例)

Aichi Cancer Center

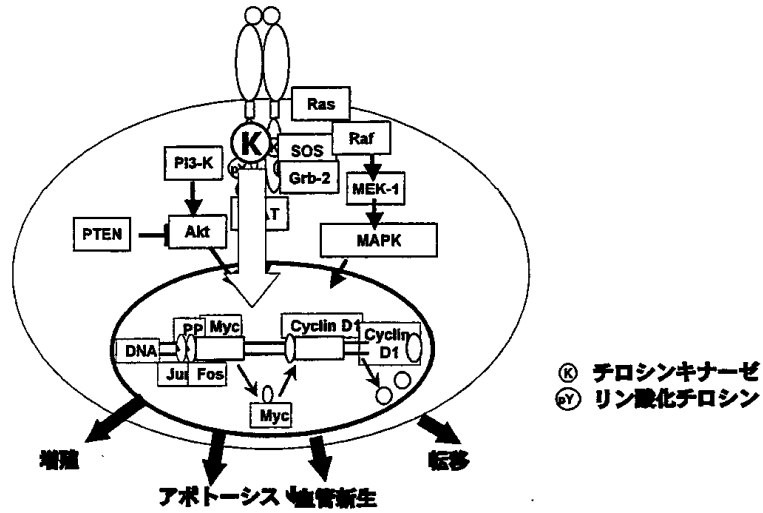
719	740	750	760	860
	*	*	*	*
G • • • KIPVAIKELREATSPKANKEILD • • •				FGLAKLLG
Codon 719				
S • • • KIPVAIKELREATSPKANKEILD • • •				FGLAKLLG
Codon 719				2
C • • • KIPVAIKELREATSPKANKEILD • • •				FGLAKLLG
Codon 719				*1
A • • • KIPVAIKELREATSPKANKEILD • • •				FGLAKLLG
Codon 858				1
G • • • KIPVAIKELREATSPKANKEILD • • •				FGRAKLLG**49
Codons 768 and 769				
S768I+V769L				1

\*This had an additional mutation at codon 709

\*\*Three of them had additional mutations at codons 768, 776, and 790

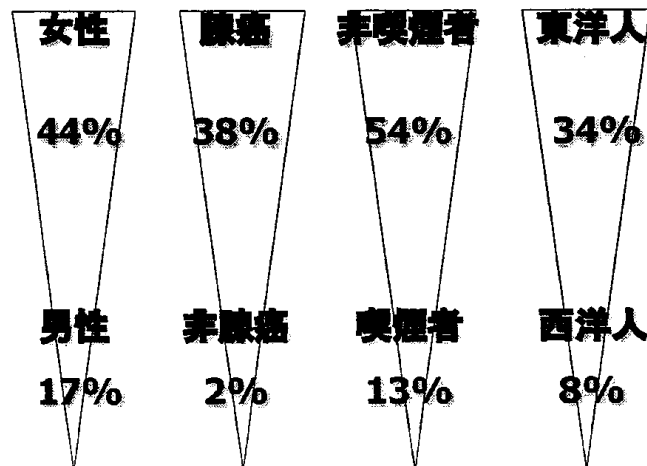
Kosaka et al., Cancer Res., 2004 10

# EGFR 突然変異とシグナル伝達



# EGFR 突然変異と背景因子...

(Data from 1104 unselected NSCLC)

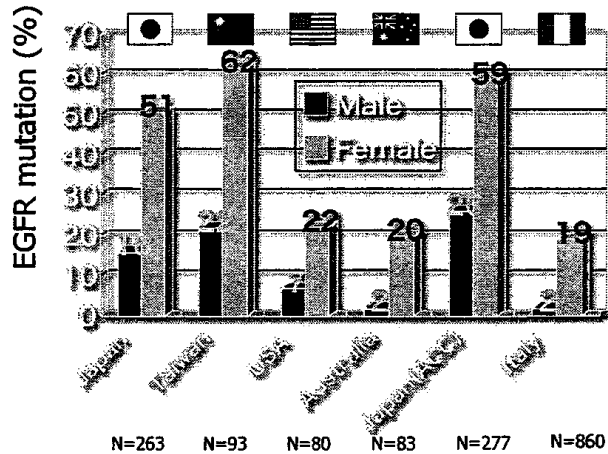


## Ethnic difference in incidence of EGFR mutations

Shigematsu and Gazdar, JNCI, in press, 2004

Kosaka et al., Cancer Res., 2004

Marchetti et al., JCO, 2005



13

## 日本人にEGFR変異が多い理由

- 非小細胞肺癌のなかの腺癌の頻度が高い
  - ACC 81%, 台湾 69%, アメリカ 55%, イタリア 44%
- 肺癌患者のなかの非喫煙者の頻度が高い
  - 男性 10%, 女性 83% (ACC, Kosaka)
  - 男性 6%, 女性 15% (アメリカ, Kobrinsky)
- それでも東洋人に多い
  - アメリカ、オーストラリアのアジア人にも変異頻度が高い
    - ◆ 4/5 東洋人(アメリカ、オーストラリア在住), 25/314 西洋人
  - EGFR 遺伝子のイントロン1 CA repeat多型性
    - ◆ Short in Orientals, long in Caucasians

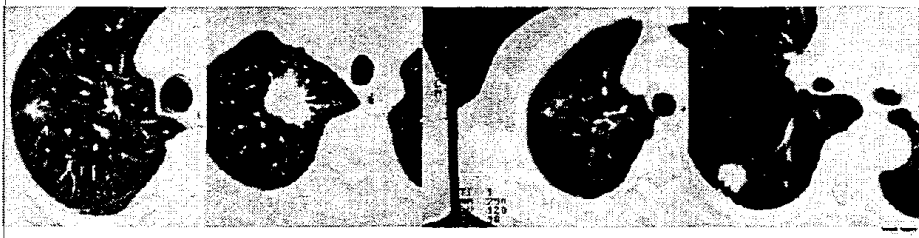
14

# どの腫瘍にEGFR変異があるでしょう？

EGFR mutation



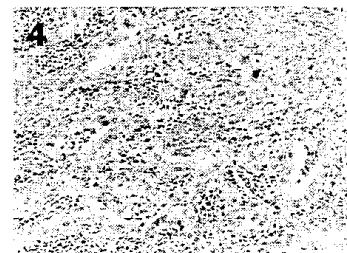
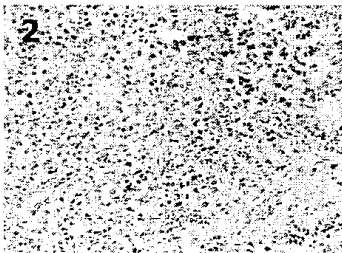
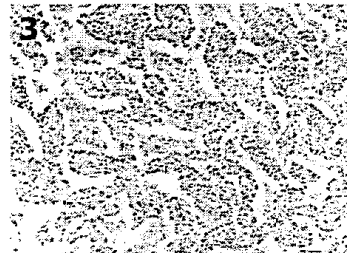
No mutation



# 病理組織とEGFR変異

EGFR 変異あり

EGFR 変異なし



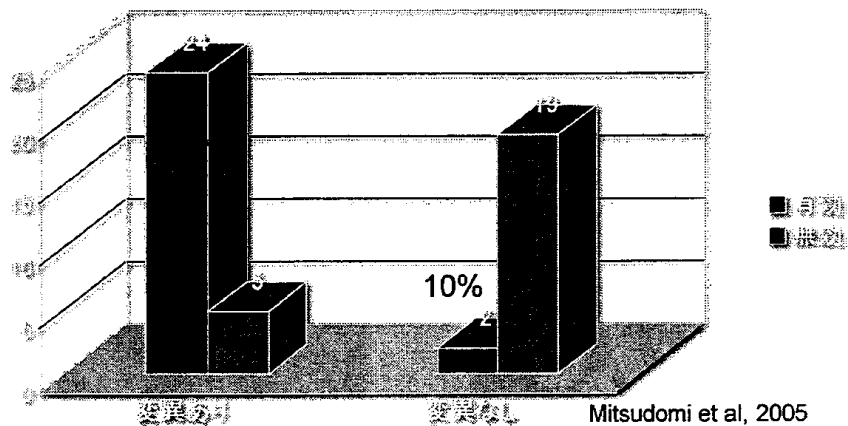


## 術後再発肺癌におけるEGFR突然変異とゲフィチニブの有効性の関連

- 59名の患者が術後再発肺癌に対してゲフィチニブ治療を受けた
- 前化学療法 37, 肺癌 43, 女性 23
- EGFR 変異 28 (54%)
  - (15 del, 12 point mutations, 1 insertion)
- ゲフィチニブ有効性の基準:
  - 有効           腫瘍縮小 OR CEA 減少 <0.5   → 29例
  - 無効           腫瘍増大 OR CEA 上昇           → 21例
  - 判定不能     上記以外                           → 9例

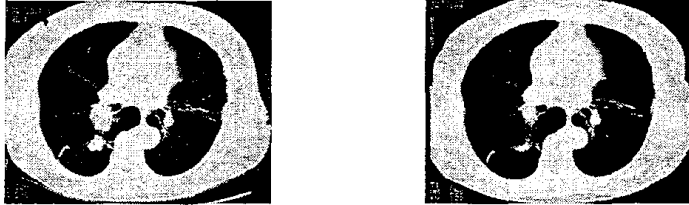
17

## ゲフィチニブの効果とEGFR 変異

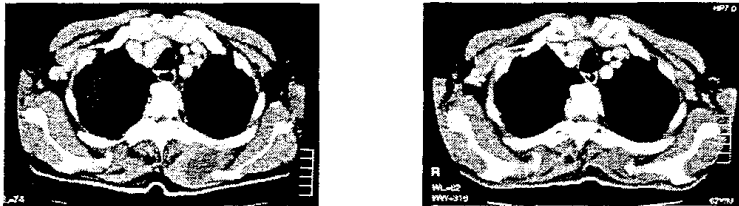


18

**TK 68才女性, 腺癌, Del E746-A750**

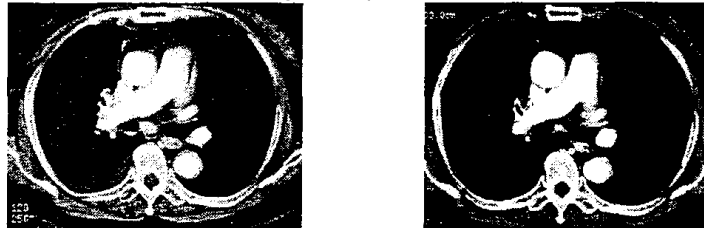


**NT 62才男性, 腺癌上皮癌, Del E746-S752insA**



Mitsudomi et al., JCO, in press, 2005 **19**

**MO 69才女性, 腺癌, del746-750**



**KH 52才女性, 腺癌, L858R**



Mitsudomi et al., JCO, in press, 2005 **20**